

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Tamoxifeno e cancro da mama: um contributo para o estudo de  
cronotipos e de perceção da efetividade terapêutica**

Miguel Nuno Chambel Lopes

Dissertação orientada pelo Prof. Doutor Carolino Monteiro e  
coorientado pela Prof. Doutora Maria de Fátima Falcão

Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde

2019

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Tamoxifeno e cancro da mama: um contributo para o estudo de  
cronotipos e de perceção da efetividade terapêutica**

Miguel Nuno Chambel Lopes

Dissertação orientada pelo Prof. Doutor Carolino Monteiro e  
coorientado pela Prof. Doutora Maria de Fátima Falcão

Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde

2019

## Resumo

Em 1976, James A. Horne e Olov Ostberg apresentaram um questionário construído com o intuito de estudar diferenças individuais em atitudes circadianas. Este questionário foi chamado de Morningness–Eveningness Questionnaire (MEQ), e com este a cada respondente seria atribuído uma de cinco categorias (chamadas de cronotipos): “Definitivamente Noturno”, “Moderadamente Noturno”, “Nem Um Nem Outro”, “Moderadamente Matinal”, e “Definitivamente Matinal”. Ao longo dos anos seguintes, este questionário foi traduzido para várias outras línguas, sendo a versão portuguesa publicada por Loureiro & Garcia-Marques, em 2015.

A percepção é um conceito difícil de definir, mas que tende a estar associado aos órgãos sensoriais que coletam as informações a partir das quais construímos nossa percepção. No entanto, as nossas percepções são influenciadas por muitos factores, entre estes factores ambientais e individuais. É por causa destes que podemos ter pessoas de origens e estilos de vida semelhantes a dar uma avaliação geral diferente das suas vidas. A satisfação de vida é um tema intimamente relacionado à saúde e um seu importante preditor.

Na tentativa de relacionar esses dois temas, cronotipo e percepção, especificamente percepção da eficácia terapêutica, foi elaborado um novo questionário em português, que inclui a versão reduzida do MEQ e foca na percepção da eficácia terapêutica e fatores relacionados que podem ser alterados para melhorar a percepção da efetividade terapêutica de um medicamento.

Deste resultaram 98 inquéritos preenchidos, a partir dos quais se comprovou uma relação entre a ocorrência de efeitos secundários e a avaliação dada ao tamoxifeno, tendo-se também comprovado um agravamento desta avaliação quando se encontrava ganho de peso entre os efeitos secundários declarados. No objetivo de inferir da associação entre a duração do tratamento com a percepção do seu benefício, não foi estabelecida uma relação, no entanto, no objetivo final de “Relacionar o cronotipo pessoal com o horário de toma de Tamoxifeno” foi observado um viés na escolha da hora de toma do tamoxifeno para a hora de jantar e com alguma expressão, para a hora do pequeno-almoço, independentemente do cronotipo da mulher.

**Palavras-chave:** Cronotipo; tamoxifeno; inquérito; cancro da mama; percepção; efetividade terapêutica;

## Abstract

In 1976 James A. Horne e Olov Ostberg presented a self-assessment questionnaire designed to study individual differences in circadian attitudes. They called it Morningness–eveningness questionnaire (MEQ) and with this tool each respondent would be given one of five categories (called chronotypes): definitely Evening type, moderately Evening type, neither type, moderately Morning type, and definitely Morning type. Throughout the following years this questionnaire was translated into several other languages, having the Portuguese version been published by Loureiro & Garcia-Marques in 2015.

Perception is a concept difficult to define but one that tends to be associated to the sensory organs that collect the information from which we build our perception. However, our perceptions are influenced by many factors, including environment and individual factors. Due to these we can have people from similar backgrounds and lifestyles give different general assessment of their lives. Life satisfaction is a subjected closely related with health and an important predictor of it.

In an attempt to relate these two topics, chronotype and perception, specifically perception of therapeutic effectiveness, a new questionnaire was designed in Portuguese which includes the shorten version of the MEQ and focuses on the perception of therapeutically effectiveness and related factores that can be changed to improved said the perception of a medicine's therapeutic effectiveness.

For the application of this questionnaire 98 women were interviewed, and from their answers a relationship between side-effects and the self-appreciation of tamoxifen, having been also observed a worsening of this appreciation when weight gain was included among the reported side-effects. For the objective of inferring from the association between the duration of treatment and the perception of its benefit, a relationship was not established, however, for the last objective, “To link personal chronotype to Tamoxifen intake schedule”, a bias was observed in the choice of the schedule for tamoxifen intake for dinner time and with some expression for a small lunch time using the woman's schedule.

**Keywords:** Chronotype; tamoxifen; questionnaire; breast cancer; perception; therapeutic effectiveness;

**O conteúdo da presente dissertação encontra-se  
em fase de submissão a revistas indexadas com  
arbitragem independente.**

Miguel Lopes, Afonso M Cavaco, Maria de Fátima Falcão,  
Carolino Monteiro

**Chronotype and perception of therapeutic effectiveness  
questionnaire as tool for medicine appreciation: The  
example of Tamoxifen and Breast cancer**

Personality and Individuality differences

**&**

Miguel Lopes, Duarte Tavares, Sofia Santos, Maria de  
Fátima Falcão, Carolino Monteiro

**Tamoxifen and breast cancer: a contribution to the  
study of chronotypes and perception of therapeutic  
effectiveness**

Social Indicators Research

## **Agradecimentos**

Começo por agradecer ao Professor Carolino Monteiro, não só pelo apoio, paciência e tempo que me deu no âmbito da minha Dissertação de Mestrado, mas também a mim enquanto aluno, a mim enquanto pessoa, à minha cultura geral e à minha formação profissional e académica. Relativamente à fase inicial da dissertação na qual o inquérito usado começou a tomar forma, gostaria de agradecer ao Professor Afonso Cavaco pelo seu regular aconselhamento. Ainda, a outras professoras, alunas e funcionárias da Faculdade de Farmácia que ajudaram através de entrevistas-teste no final das quais deram a sua opinião crítica sobre o inquérito utilizado e sobre o desempenho do entrevistador

À Professora Doutora Fátima Falcão e as Farmacêuticas que me acompanharam nos meses em que estive nos Serviços Farmacêuticos do Hospital São Francisco Xavier agradeço a hospitalidade e apoio dados.

Agradeço ao Duarte Sousa Tavares pelos apoios técnico, estatístico e opinativo, fulcrais na maturação desta dissertação de Mestrado.

Agradeço ao meu melhor amigo João Guerreiro e aos meus colegas de Mestrado, pelo tempo que me deram para desabafar e opiniões para eu avaliar melhor as minhas decisões ao longo da dissertação.

Na minha família, agradeço a hospitalidade dos meus tios de Lisboa, a motivação dada pela minha tia Jesus, pelo seu suporte emocional a minha avó Margarida, pela constante presença do meu irmão e finalmente ao meu pai, pelo seu apoio e investimento por mim e pelo meu futuro.

Finalmente, ofereço um especial agradecimento a todas as mulheres que concordaram em participar neste estudo.

A todos, o meu muito obrigado.

## Índice

### Introdução

1. Introdução Histórica.....	1
2. Cronotipos.....	4
3. Cancro.....	5
4. Tamoxifeno.....	5
5. Perceção Clínica de Efetividade Terapêutica.....	6
6. Plataformas ao serviço da Saúde.....	8

Objetivos .....	9
-----------------	---

Metodologia.....	10
------------------	----

1. Desenho do Estudo.....	10
2. Fontes de Dados.....	10
3. Variáveis em Estudo e Análise de Dados.....	11

Resultados.....	17
-----------------	----

Discussão.....	21
----------------	----

Conclusão.....	22
----------------	----

Perspetivas Futuras.....	23
--------------------------	----

Bibliografia.....	23
-------------------	----

Apêndice.....	28
---------------	----

1. Questionário de Investigação.....	29
--------------------------------------	----

## **Abreviaturas e Siglas**

A.C.: Antes de Cristo

NSQ: núcleo supraquiasmático

CLOCK: Circadian Locomotor Output Cycles Kaput

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man

BMAL1: brain and muscle ARNT-like 1

CRY: Cryptochrome

PER: Period Circadian Regulator

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica

MEQ: Morningness–Eveningness Questionnaire

rMEQ: reduced Morningness–Eveningness Questionnaire

DNA: Ácido desoxirribonucleico

TGF-  $\beta$ - Fator de crescimento transformante beta

5-HT3: 5-Hydroxytryptamine Receptor 3

## **Índice de Tabelas**

- Tabela 1 – Listagem das alterações executadas ao longo do processo de desenvolvimento do questionário utilizado.....11
- Tabela 2- Descrição das variáveis utilizadas para conhecer o impacto dos cronotipo na percepção da efetividade terapêutica.....13
- Tabela 3 – Probabilidade de significância correspondente a cada variável.....18
- Tabela 4 – Resultados de uma regressão logística binária multivariada com as variáveis Sentir\_manhã e Efeitos\_secundarios (modelo reduzido).....19
- Tabela 5 – Probabilidade de significância entre a duração de tratamento e a percepção do seu benefício.....20
- Tabela 6 – Frequências de hora de toma por cronotipo.....20



## Introdução

### Introdução Histórica

No quarto século A.C., Andróstenes de Tasos, um almirante sob o comando de Alexandre, o Grande, viajou ao longo do Norte de África e Índia, onde observou os movimentos diários das folhas do tamarindeiro (*Tamarindus indica*). Andróstenes notou que as folhas do tamarindeiro exibiam um impressionante ciclo diário de movimento, no qual as folhas erguiam-se durante o dia e baixavam durante a noite. Atualmente, esta é considerada a observação documentada mais antiga de um processo circadiano.<sup>[1]</sup>

No entanto, só já no século XVIII foi identificada uma geração endógena de ritmos diários. Jean-Jacques de Mairan (1678-1771), astrônomo francês, observou a planta *Mimosa pudica*, a qual dobra as folhas ao ser tocada. Ao contrário do movimento vertical do tamarindeiro, as folhas desta planta dobram-se ao longo da nervura principal durante a noite e abrem durante o dia. Mairan experimentou colocar uma *Mimosa pudica* em total escuridão e observou que as folhas continuavam a abrir durante a manhã e dobravam-se ao anoitecer. Este evento indicava que o seu ritmo diário não precisava da luz do sol.<sup>[1]</sup>

Esta observação, por si só, no entanto, não mostrava a existência de ritmicidade endógena. Outros fatores ambientais, além da luz, podiam ter causado a dobragem das folhas. O relatório de Mairan à Real Academia Francesa de Ciências concluiu que "a planta sensível apercebe-se do sol sem vê-lo", admitindo assim que a ritmicidade tinha uma causa exógena.<sup>[1]</sup>

Séculos mais tarde, em 1930, L. A. Rogers e G. R. Greenbank reportaram a existência de ritmos diários no crescimento de colónias de bactérias *Escherichia coli* (*E. Coli*) e, assim, mostraram que a ritmicidade diária não era exclusiva de organismos eucarióticos, mas sim uma característica de todos os seres vivos. Na década de 50, do século passado, três indivíduos, Jürgen Aschoff, Franz Halberg, e Colin Pittendrigh, tornaram-se tão influentes nesta área que se poderia chamar-lhes os pais da fisiologia circadiana moderna (do Latim *circa* = em círculo e *diem* = dia).

Halberg foi o criador do termo *circadiano* e *cronobiologia*. Pittendrigh procurou entender como o funcionamento de um oscilador físico poderia explicar a ritmicidade circadiana em animais. Grande parte do nosso atual conhecimento da operação do relógio circadiano provém do seu trabalho em moscas da fruta e em ratinhos. Aschoff mostrou a existência de relógios circadianos endógenos (internos), os quais sincronizam

os ritmos biológicos e, posteriormente, descobriu que certos elementos exógenos, aos quais ele chamou de *zeitgeber* (do alemão para “dadores de tempo”), influenciam o *timing* dos relógios internos.<sup>[1]</sup>

Este relógio permite aos organismos antecipar as variações diárias da sua ambiência, assegurando uma adaptação fisiológica apropriada. De facto, muitos processos biológicos essenciais funcionam sob o controlo circadiano. Por exemplo, o ciclo de sono/vigília, pressão sanguínea, níveis hormonais e reações metabólicas são todos controlados por relógios altamente especializados.<sup>[2]</sup>

O relógio-mestre, assim chamado por liderar as fases dos outros relógios internos relativamente à fase de sono, hora de refeições e outras funções dos órgãos, está localizado no núcleo supraquiasmático (NSQ) no hipotálamo, e é sincronizado com a ambiência exterior através de “*zeitgebers*”, os quais restabelecem a fase do relógio molecular, completamente ou aproximam esta à fase correta. Um dos *zeitgebers* mais estudados, a luz, é exclusivamente captado pelos olhos através de células especializadas na retina. Assim, é bastante comum, pessoas completamente cegas sofrerem de distúrbios da fase de sono devido à falta da sincronização com o ciclo de luz e escuridão, ao longo de 24 horas. No entanto, certos indivíduos poderão não ser afetados devido a possuírem uma tolerância de fase, enquanto outros poderão ser ainda mais sensíveis que o normal. Distúrbios da fase de sono são definidos como “um persistente e recorrente padrão de distúrbios na fase de sono devido a alterações do sistema circadiano ou a dessincronização entre o ritmo circadiano endógeno e os fatores exógenos que afetam o *timing* ou a duração do sono.”<sup>[2-3]</sup>

Entre outros *zeitgebers* incluem-se a temperatura e as interações sociais. Eventos cíclicos e repetitivos são essenciais para uma experiência de estabilidade no dia-a-dia, e se isto acontece, então o pressuposto contrário também será verdade, um distúrbio no ritmo diário pode afetar a sensação de estabilidade. De acordo com a hipótese do *zeitgeber* social, um evento de vida modifica os estímulos sociais, levando a uma mudança na estabilidade dos respetivos ritmos, os quais podem levar, por sua vez, a alterações da sua estabilidade, com reflexo no perfil somático, e podem mesmo conduzir a instabilidade do foro psiquiátrico.<sup>[4]</sup>

Os relógios circadianos estão presentes em todas as células de todos os tecidos, e o correto funcionamento destes é absolutamente necessário para preservar os seus mecanismos fisiológicos. No cerne destes relógios moleculares temos vários ativadores transcripcionais, como o gene *CLOCK* (OMIM \*601851 – circadian locomotor output

cycles kaput) –, o BMAL1 (OMIM \*602550 - brain and muscle ARNT-like 1) –, os genes CRY1 (OMIM \*601923) e CRY2 (OMIM \*603732 – Cryptochrome 1 e Cryptochrome 2) e o PER1 (OMIM \*602260), o PER2 (OMIM \*603426), e o PER3 (OMIM \*603427) (Period 1, Period 2 e Period 3). Todos estes controlam a transcrição ao longo das 24h.<sup>[2]</sup>

Um desafio ambiental de grande relevância durante a vida de um organismo é um fatal encontro com um patógeno. Durante a fase de vigília e de alimentação, o risco de infecção por patógenos alimentares é maior. Assim, o relógio circadiano antecipa o sistema imune a esta hora de máxima exposição patogénica. Curiosamente, a manifestação de várias doenças humanas exibem características diurnas.<sup>[2]</sup>

Por exemplo, acidente vascular cerebral isquémico e hemorrágico, enfarte do miocárdio e crise vaso-oclusiva são mais frequentes na madrugada. Em contraste, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e asma exibem agravamentos mais severos durante a noite e madrugada. Em contraste, pessoas com artrite reumatoide experienciam rigidez articular durante a manhã o que é frequentemente atribuída à viscosidade do fluido articular, mas também está associada a um pico no nível sanguíneo de citocinas pró-inflamatórias na mesma hora do dia.<sup>[2]</sup>

Os ritmos circadianos têm fixação genética, ou seja, os genes responsáveis por estes estão presentes em toda uma população. Assim, mutações em genes circadianos resultam em distúrbios do ciclo circadiano de sono/vigília, ao encurtar ou estender o período de descanso ou até supressão do ritmo circadiano.<sup>[5]</sup>

Esta organização temporal torna possível prever os máximos e mínimos no metabolismo e proliferação celular, previsíveis num indivíduo saudável. Estes ritmos influenciam a farmacologia e tolerabilidade de medicamentos oncológicos. Por outro lado, a falta de sincronização ou a alteração da função do relógio circadiano torna imprevisíveis os máximos e mínimos e podem exigir medidas terapêuticas específicas para restaurar a função circadiana normal.<sup>[5]</sup>

A periodicidade circadiana na proliferação celular ou na atividade metabólica é retida em tumores bem diferenciados, ainda que com uma amplitude reduzida e ocasional mudança de fase. Por outro lado, a organização circadiana tende a ser perdida e possivelmente substituída por uma periodicidade ultradiana em tumores em estado de crescimento rápido ou avançado.<sup>[5]</sup>

## **Cronotipos**

Em 1976, James A. Horne e Olov Ostberg publicaram um estudo sobre possíveis diferenças individuais de “atitudes circadianas”.<sup>[6]</sup> Neste trabalho apresentaram um questionário ao qual chamaram Morningness–Eveningness Questionnaire (MEQ), no qual é gerada uma pontuação ao responder-se a 19 perguntas. Cada uma de 5 categorias – denominadas cronotipos, corresponde a um intervalo de pontos, a citar: perfil “Definitivamente Noturno”, perfil “Moderadamente Noturno”, perfil “Nem Um Nem Outro”, perfil “Moderadamente Matinal”, e perfil “Definitivamente Matinal”. Aos respondentes foi identificado o máximo diário de temperatura corporal, e observou-se que o perfil “Matinal” atingia o seu máximo de temperatura mais cedo do que o perfil “Noturno”. No intervalo destes apresentavam-se os máximos de temperaturas dos restantes cronotipos.<sup>[6]</sup>

Assim, atualmente, o perfil “Matinal” está associado a pessoas que preferem ir dormir e acordar cedo, com um bom estado de alerta e performance física/mental para atividades laborais ocorridas durante a manhã; pessoas do perfil “Noturno” são aquelas que apresentam uma preferência em ir dormir e acordar tarde e têm uma boa performance física/mental para atividades laborais ocorridas durante a tarde e no início da noite; e pessoas com um perfil nas categorias intermédias têm maior flexibilidade e podem escolher horas intermediárias de acordo com as necessidades da sua rotina.<sup>[7]</sup>

Na última década foram encontradas novas variáveis que influenciam os ritmos circadianos, como o sexo e a idade. No sexo, o homem mais do que a mulher é do perfil “Noturno”, e na idade, a criança tende mais para o perfil “Matinal”, o adolescente apresenta uma mudança para o perfil “Noturno”, e o adulto regressa para um perfil mais matinal.<sup>[8]</sup>

No entanto, para além destas associações, efeitos na vida causados pelo cronotipo também têm sido identificados; por exemplo, os de perfil “Noturno” a mostrarem uma maior prevalência no consumo de álcool, nicotina e cafeína do que os de perfil “Matinal”. Deveras, o primeiro uso de drogas, o qual ocorre normalmente durante a adolescência, está intimamente relacionado com atividade durante a noite. Nestas atividades, as pessoas de cronotipo noturno estão mais predispostas a doenças psiquiátricas, a distúrbios de sono, a náuseas e vômitos causados por quimioterapia. O perfil “Noturno” é visto, neste contexto, como um fator de risco enquanto o perfil “matinal” é visto como um fator de proteção. Estas associações parecem estar relacionadas com o desalinhamento entre o horário social e o horário circadiano destes indivíduos.<sup>[9]</sup>

No entanto, o MEQ original de 19 perguntas era considerado demasiado longo para ser utilizado em conjunto com outros instrumentos ou em situações com restrições de tempo. Assim, Adan & Almirall, em 1991, propuseram uma versão reduzida a 5 perguntas (rMEQ). Desde então, o rMEQ já foi traduzido em várias línguas, incluindo a versão em português que foi proposta por Loureiro & Garcia-Marques em 2015.<sup>[10]</sup>

## **Cancro**

Cancro é um termo genérico para um grande número de doenças, caracterizado por uma divisão de células com controlo deficitário que depois invadem tecidos adjacentes e/ou outros órgãos.<sup>[11]</sup> No entanto, esta situação não ocorre em casos de tumores benignos.<sup>[12]</sup> O cancro é a segunda maior causa de mortes no mundo e é estimado que em 2018 tenha causado 9,6 milhões de mortes. Cancro do pulmão, próstata, colorretal e fígado são os tipos de cancro mais comuns no homem, enquanto o cancro da mama, colorretal, cérvix e tireoide são os mais comuns na mulher.<sup>[11]</sup>

Neste trabalho foi escolhido como um dos objetos de estudo o cancro da mama. Este é uma doença com sucesso terapêutico variável, devido à sua natureza heterogénea associada a um perfil genético e a uma variabilidade clínica. Crê-se que o risco de desenvolvimento de cancro da mama esteja associado com vários factores reprodutivos, tais como menarca precoce e menopausa tardia. Em todo o mundo é estimado que 2,09 milhões de pessoas morrem devido a esta doença.<sup>[12-14]</sup>

## **Tamoxifeno**

O Tamoxifeno é um medicamento não-esteróide indicado para o tratamento de doentes com cancro da mama hormono-dependente, após determinação dos recetores de estradiol e de progesterona, em tratamento adjuvante ou localmente avançado/metastático, tomado por via oral, num período de 5 anos ou mais no caso de recidiva. Em mulheres sob tratamento com tamoxifeno para tratamento da neoplasia da mama e que se encontram na pré-menopausa, a menstruação é suprimida. Em geral, os efeitos secundários do tamoxifeno são devidos à ação anti-estrogénica do fármaco, ou seja, afrontamentos, hemorragia vaginal, secreções vaginais e prurido vulvar, devidos à ação anti-estrogénica do fármaco. Quando comparado com outros fármacos

usados no tratamento de cancro da mama, como o Letrozol, no Tamoxifeno foi observado um menor número e menor frequência de fraturas ósseas e a inexistência de casos de hipercolesterolemia.<sup>[15-16]</sup>

O Tamoxifeno inibe de modo competitivo a ligação do estradiol aos recetores de estrogénio, impedindo assim que o receptor se ligue ao elemento de resposta de estrogénio no DNA. O resultado é uma redução na síntese de DNA e resposta celular ao estrogénio. Além disso, o Tamoxifeno regula positivamente a produção do fator de crescimento transformante beta (TGF- $\beta$ ), um fator que inibe o crescimento de células tumorais e regula negativamente o fator de crescimento.<sup>[17]</sup>

### **Percepção Clínica de Efetividade Terapêutica**

A natureza da percepção pode ser de certa forma explicada em termos do funcionamento dos órgãos sensoriais e do cérebro. Tal descrição explicará o facto de apenas algumas frequências de vibrações serem audíveis aos seres humanos, dissociações sensoriais como a cegueira, e reflete o consenso que a percepção pode ser investigada, estudando como os órgãos sensoriais são afetados por aquilo que percecionam, e por sua vez, como é afetado o sistema nervoso. No entanto, este consenso não se assemelha a definir água como H<sub>2</sub>O. Os órgãos sensoriais podem ser afetados de outros modos; como por exemplo, por doença. Poder-se-ia adicionar cláusulas qualificativas como “a percepção é um processo no qual os órgãos sensoriais são afetados num sentido relevante”, mas assim estar-se-ia a assumir que todos sabem o que é relevante neste caso; o que assim pressupõem que a primeira pergunta já foi respondida. De facto, o nosso conhecimento da natureza de percepção é de certo modo evidente pela facilidade como conseguimos identificar com os órgãos sensoriais.<sup>[18]</sup>

Fatores como o sistema de saúde, o sistema de educação, a cultura e a sociedade afetam os comportamentos e a percepção de cada pessoa da sua saúde, o que é um fator importante na literacia em saúde.<sup>[19]</sup> A literacia em saúde está fortemente relacionada com a literacia e traduz-se por o conhecimento, motivação e competências de uma pessoa para aceder, compreender, avaliar e aplicar informação relativa à sua saúde. Baixa literacia é, particularmente em pessoas com cancro, associada com baixos níveis de bem-estar, altos níveis de ansiedade e depressão, concepções erróneas sobre a doença e, conseqüentemente, baixa adesão ao regime da terapêutica e menor satisfação aos cuidados recebidos. Segundo um estudo por Pinto *et al.* as pessoas que

se sentem bem informadas temem menos pelo seu futuro, percebem-no como melhor e são mais felizes.<sup>[20]</sup>

A felicidade é um componente essencial da qualidade de vida, ao ponto de a OMS a reconhecer como parte do conceito de saúde. A felicidade é um conceito multidimensional complexo, influenciado por fatores culturais e individuais, com fortes repercussões nas várias dimensões da vida humana. A felicidade é percebida pelos doentes com cancro em estado avançado como um precursor de qualidade de vida, ajudando-os a viver o restante tempo de vida da melhor maneira possível. A felicidade é determinada por um conjunto de circunstâncias onde a literacia em saúde e crenças religiosas desempenham um papel fundamental. Ambos os conceitos, literacia em saúde e felicidade, estão fortemente associados com esperança.<sup>[20]</sup>

Existem vários exemplos de felicidade afetar a saúde física. Um dos exemplos mais comuns é o efeito direto da infelicidade crónica, como pressão sanguínea elevada e baixa resposta imune. Outro exemplo comum está associado a um comportamento mais saudável. Pessoas felizes tendem a controlar o seu peso, e são mais percetivas a sintomas de doenças e lidam melhor com notícias más. Pessoas felizes também são mais saudáveis, praticam mais desporto e tendem a ser mais moderadas a beber e fumar. Outros exemplos importantes neste contexto são que a felicidade ajuda à criação e manutenção de redes sociais de apoio, tendem a realizar escolhas mais saudáveis na sua vida, devido a serem mais abertas, e são menos prováveis a serem vítimas de pensamentos unidimensionais quando em angústia, os quais poderão dificultar a sua capacidade de escolha.<sup>[21]</sup>

Felicidade é o ponto no qual uma pessoa desfruta da sua vida atual como um todo. Por outras palavras, o quão uma pessoa gosta da vida que tem. 'Satisfação de Vida' é um sinónimo.<sup>[22]</sup> Satisfação de vida é definida como o processo cognitivo no qual uma pessoa avalia a sua satisfação com a sua vida quando comparado a um grupo de critérios impostos pela própria pessoa. A perceção de stress é um grande preditor de baixo nível de satisfação de vida, ou seja, perceber stress não é apenas avaliar os vários eventos stressantes que no decorrer da vida, mas também avaliar em que ponto da vida é que esses eventos são stressantes. Tudo isto sugere que quando uma pessoa percebe a sua situação de vida atual como altamente stressante, essas perceções podem influenciar negativamente a sua capacidade de lidar com situações stressantes.

Pelo contrário, indivíduos que percebem essas mesmas situações stressantes como desafios ou oportunidades poderão acreditar estar a lidar melhor com essas situações porque creem improvável um resultado negativo destas situações.<sup>[9]</sup>

O significado da vida e otimismo estão positivamente correlacionados com a satisfação de vida. Casos de depressão e distúrbios na imagem corporal estão associados com uma baixa satisfação da vida. De acordo com um estudo por Fonseca *et al.*, mulheres submetidas a uma cirurgia conservadora não têm mais satisfação na vida que mulheres mastectomizadas, necessitando de igual atenção em termos preventivos de depressão. A prevalência de sintomas de depressão entre as 55 mulheres com cancro analisados no estudo foi de 29,6%, e com a presença destes sintomas foi associada a quimioterapia, dor, mobilidade limitada nos membros superiores e má percepção da própria saúde.<sup>[23]</sup>

O primeiro estudo que avaliou a percepção dos doentes sobre os efeitos secundários do seu tratamento em cancro ocorreu em 1983 por Coates *et al.* Neste, através de um questionário realizado a 99 doentes sobre os efeitos secundários físicos e não-físicos mais perturbadores, foram identificados o “vômito”, a “náusea” e a “perda de cabelo” como os efeitos físicos mais perturbadores e o “pensamento de ir ao tratamento”, a “duração do tratamento” e “ter de receber uma injeção”, como os efeitos não-físicos mais perturbadores. Em 2002 foi realizado um projeto de questionário semelhante por Carelle *et al.*, e neste, “afeta a minha família ou parceiro” foi classificado como o efeito secundário mais grave, a “perda de cabelo” foi indicada como segundo e “constantemente cansada” foi o terceiro. O “afeta o meu trabalho / tarefas domésticas” e “afeta as minhas atividades sociais” foram quarto e quinto, respetivamente. A “perda de desejo sexual” foi o sexto”.<sup>[24]</sup> Em 2014, outro estudo semelhante realizado por Griffin *et al.* obteve como classificação “afeta a minha família ou parceiro” em primeiro lugar, “constantemente cansado” em segundo, e “perda de cabelo” em terceiro.<sup>[25]</sup> Contudo, o caso oposto de percepção dos benefícios causados por terapias oncológicas, não se encontra tão bem documentado.<sup>[24-25]</sup>

### **Plataformas ao serviço da Saúde**

No início do ano de 2018, Komarzynski *et al.*, publicaram um artigo apresentando um sistema cuja função era detetar diferenças intra e interpessoais na coordenação



circadiana em tempo real, através de uma monitorização remota e não perturbadora da rotina diária de um indivíduo. Este sistema permitiu criar uma estratégia importante para a personalização do timing do tratamento de acordo com os ritmos circadianos individuais, especialmente para terapias em cancro. A plataforma PiCADO<sup>[26]</sup> apresenta uma estrutura para uma integração adicional de perfis de ritmos circadianos e de outros parâmetros em intervenções proativas de cuidados de saúde em tempo real, e com uma simultânea avaliação da sua efetividade. Esta plataforma permite uma nova abordagem de sistemas para uma assistência médica e logística, coordenadas para a gestão de doentes com doença crónica e oncológica - chamada de “Domomedicina”.<sup>[26]</sup>

A plataforma PiCADO representa uma resposta às limitações do atual sistema de atendimento centrado no hospital, projetado para responder a eventos médicos agudos, e não para gerir os cuidados médicos de longo prazo exigidos para doentes com cancro ou outras doenças crónicas. Esta monitorização remota fornece sinais precoces da deterioração do estágio da doente em casa, que resulta em hospitalização de emergência, três dias depois, em geral.<sup>[26]</sup>

Os resultados do estudo indicaram que a mulher tende a manifestar períodos rítmicos de 24 horas com grandes amplitudes, enquanto os ritmos de 12 horas tende a predominar no homem. Como a temperatura do corpo é um fator importante, tanto para a redefinição quanto para a coordenação dos relógios periféricos, o seu ritmo poderia desempenhar um papel circadiano crítico para o timing dos medicamentos. A maior amplitude do ritmo circadiano na temperatura presente na mulher apoia a hipótese de que o tempo circadiano das medicações é ainda mais crítico na mulher em comparação com o homem. Adicionalmente, as maiores amplitudes circadianas foram também encontradas na mulher em comparação com o homem, para a secreção de cortisol, outro fator determinante nos relógios periféricos e no metabolismo controlado pelo relógio, e nos determinantes do ciclo celular dos efeitos das drogas.<sup>[26]</sup>

## **Objetivos**

Nesta dissertação de mestrado foram definidos 3 objetivos gerais, a citar:

- a) Conhecer a valorização da doente face ao tratamento de acordo com o seu estilo de vida
- b) Inferir da associação entre a duração do tratamento com a perceção do seu benefício
- c) Relacionar o cronotipo pessoal com o horário de toma de Tamoxifeno

## Metodologia

No vigente capítulo apresentam-se os métodos e procedimentos utilizados ao longo do presente trabalho para a recolha de dados estatísticos (quantitativos e qualificativos), selecionados como pontos de interesse com base na literatura atual, relativa ao tema em estudo.

O presente trabalho foi aprovado pela Comissão de ética para a Saúde do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E. em 3 de Dezembro de 2018.

### 1. Desenho do Estudo

Com o presente trabalho tem-se como objetivo **Conhecer o impacte dos cronotipo na percepção da efetividade terapêutica**, pelo que o mesmo se enquadra como estudo analítico transversal clínico<sup>[27-28]</sup> de acordo com a Lei n.º 49/2018, de 14 de Agosto, no qual a população em estudo corresponde aos indivíduos do sexo feminino a realizar tratamento com Tamoxifeno, no Hospital São Francisco Xavier, pertencente ao Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.

Como critério de inclusão considerou-se que o indivíduo deveria já ter feito pelo menos uma toma, a qual nos Serviços Farmacêuticos do Hospital São Francisco Xavier corresponde a uma dispensa de Tamoxifeno para um máximo de 2 meses. Foram excluídos homens a realizar o tratamento devido a representarem uma percentagem residual face ao total de casos de cancro da mama.<sup>[28]</sup>

Com vista a que se possa cumprir o objetivo proposto desenvolveu-se um questionário com vista a se poder atingir os vários objetivos específicos.

### 2. Fontes de dados

No sentido contribuir para o estudo de cronotipos e percepção de efetividade terapêutica, foi desenvolvido um questionário irreversivelmente anonimizado com o intuito de recolher informações sobre atividades de natureza pessoal e social.

No referido questionário foram selecionados como dados de interesse o cronotipo da mulher entrevistada, o horário de toma recomendado pelo médico e o horário de toma verdadeiramente utilizado, a percepção pessoal dos benefícios e malefícios do tratamento, ritmo social e fatores condicionantes, e dados demográficos para contextualizar a amostra, variáveis que a literatura evidencia como fundamentais para a contextualização da amostra em estudos relacionados com cronofarmacologia.<sup>[4; 8-10; 24-25]</sup>

Considerando que o preenchimento do questionário foi realizado pelo investigador através de entrevista direcionada pelo mesmo, tendo-se reduzido ao máximo o número de páginas, e excluído respostas abertas, tendo por base a sugestão de P. Edwards de modo a encurtar a duração da entrevista sem sacrificar a recolha de dado.<sup>[29]</sup>

Durante o processo de elaboração do já citado questionário, o mesmo apresentou várias versões-teste, tendo até à versão final sofrido alterações no seu conteúdo e na sua forma, considerando que se pretendeu que o mesmo fosse de fácil compreensão e não expusesse o respondente a situações de elevado desconforto, indo ao encontro do referido por Edwards.<sup>[29]</sup>

Versão do guião	Alterações feitas na versão anterior
Guião v2	Alteração da estrutura do questionário
Guião v3	Revisão da linguagem escrita
Guião v4	Revisão da parte introdutória do questionário e linguagem escrita
Guião v5	Adição do título da dissertação e questão sobre a amamentação.
Guião v6	Alteração da ordem das questões
Guião v7	Introdução de perguntas comparativas entre a perceção do estado de saúde atual e o prévio. Correção de pequenas gralhas ortográficas.
Guião v8	Introdução da tabela sobre atividades diárias. Introdução do rMEQ
Guião v9	Restruturação Geral. Redução do questionário a 2 páginas. Gravação áudio desprezada.
Guião v10	Tabelas nº 2 e 3 foram unificadas e a coluna da companhia foi desprezada. Adição de perguntas sobre a justificação do horário de toma escolhido e efeitos secundários. Alteração da forma escrita da pergunta sobre a valorização do tratamento.

Tabela 1 – Listagem das alterações executadas ao longo do processo de desenvolvimento do questionário utilizado.

Assim, para validação das versões-teste, foi possível convidar três estudantes, sete funcionárias não docentes e quatro docentes do sexo feminino da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa a estar perante diferentes cenários, com vista a recolher opiniões críticas relativamente ao instrumento desenvolvido, bem como perante o projeto em geral, seguindo-se assim o preconizado por Boyton e Greenhalgh no que respeita à preparação de questionários para estudos em saúde.<sup>[30]</sup>

### 3. Variáveis em Estudo e Análise de Dados

Considerando a multiplicidade de questões no questionário desenvolvido, e dado que existem vários objetivos específicos que dependem deste para se inferirem resultados, apresenta-se na Tabela 2, o mapa de variáveis em estudo, onde se inclui o nome da variável no *software* SPSS® versão 25, a descrição da variável, o seu tipo, eventuais observações e a correspondência com o objetivo específico.

De modo a tornar mais fácil a leitura da Tabela 2, os objetivos específicos são uma vez mais apresentados neste trabalho:

- Conhecer a valorização da doente face ao tratamento de acordo com o seu estilo de vida
- Inferir da associação entre a duração do tratamento com a perceção do seu benefício
- Relacionar o cronotipo pessoal com o horário de toma de Tamoxifeno

A variável cronotipo utilizada para responder ao objetivo específico “Relacionar o cronotipo pessoal com o horário de toma de Tamoxifeno” foi calculada através do rMEQ que foi utilizado na pergunta número 4 (da tabela 1) do questionário. No entanto cada questão foi adaptada ao espaço do questionário, assim:

- Pergunta 1- As palavras “aproximadamente” e “inteiramente” foram retiradas da pergunta.
- Pergunta 2- Em vez de especificar quanto tempo depois de acordado, é perguntado o nível de fadiga imediatamente após acordar.
- Pergunta 3- Não é pedido aproximadamente, nem usada a palavra “consequentemente”.
- Pergunta 4- Em vez de se perguntar quando a mulher se sente no seu melhor é especificado como quando se sente mais ativa
- Pergunta 5- A frase introdutória à pergunta não é usada. Foi reduzida a dimensão dos termos usados para as opções de resposta.

A cada uma das opções apresentadas para cada questão corresponde um número de pontos. No final da questão 4 todos estes pontos são somados. O cronotipo da pessoa é determinado através deste resultado final. De 18 a 25 corresponde um cronotipo matinal, de 12 a 17 um cronotipo intermédio e de 4 a 11 um cronotipo noturno.

Nome da variável	Descrição	Tipo de Variável	Objetivos
Horas_Levantar	Horas de levantar num dia sem afazeres	Variável categórica nominal (1= 5-6:30h; 6:30-7:45h; 2= 7:45-9:45h; 3= 9:45-11h; 4= 11-12h)	c)
Sentir_manhã	Estado de fadiga ao acordar	Variável categórica nominal (1= Muito Cansada; 2= Algo Cansada; 3= Algo Revigorada; 4= Muito revigorada)	c)
Hora_dormir	Hora de dormir face a sentir-se cansada	Variável categórica nominal (1= 20-21h; 2= 21-22h15; 3= 22h15-0h45; 4= 0h45-2h; 5=2-3h)	c)
Hora_ativa	Hora em que se sente mais ativa durante o dia	Variável categórica nominal (1= 5-8h; 2= 8-10h; 3= 10-17h; 4= 17-22h; 5= 22-5h)	c)
Opinioao_Cronotipo	Auto descrição de cronotipo	Variável categórica nominal (1= Matinal; 2= Preferencialmente Matinal; 3= Preferencialmente Noturna; 4= Noturna)	c)
Cronotipo	Cronotipo	Variável categórica nominal (1=Matinal; 2=Intermédio; 3= Noturna)	c)
Empregada	Situação Profissional	Variável categórica nominal (0=Não; 1= Por conta própria; 2= conta de outrem)	a)
Empregada_meses	Há quantos meses está desempregada	Variável escalar	a)
Causa_naoemprego	Razão para não estar desempregada	Variável categórica nominal (1= Reforma; 2= Baixa; 3= Outra)	a)
Trabalhoafetarsaude	Opinião sobre o efeito do trabalho na saúde	Variável categórica nominal (1= Não afeta; 2= Afeta de modo positivo; 3= Afeta de modo negativo)	a)
Fumar_yn	Ausência ou presença de hábitos tabágicos	Variável categórica nominal (0= Não; 1=Sozinha; 2= Acompanhada)	a)
Beber_yn	Acompanhamento durante a ingestão de bebidas alcoólicas	Variável categórica binária (0= Não; 1=Sozinha; 2= Acompanhada)	a)
Macos (Esta variável foi dividida entre fim-de-semana (fds; Macosfds) e dias de semana (Macossmnl))	Nº de maços de tabaco fumados no fim-de-semana (Macosfds) e Nº de maços de tabaco fumados num dia útil (Macossmnl)	Variável escalar	a)

Bebe_ocasiona_regular		Frequência de ingestão de bebidas alcoólicas	Variável categórica nominal (0= Não; 1= Ocasional; 2= Regular)	a)
Tipobebida		Tipo de Bebida	Variável categórica nominal (ex: vinho tinto; cerveja; vinho branco; etc)	a)
Copos		Número de copos de bebidas alcoólicas ingeridas durante a semana e fim-de-semana	Variável escalar	a)
14A	(Todas as variáveis pertencentes à questão 14 foram divididas entre fim-de-semana (fds) e dias de semana (smnl). Com exceção das alinas c) e m)).	Hora de Levantar da cama	Variável categórica Ordinal (1= 5-6h30; 2= 6h30-7:45; 3=7h45-9:45; 4=9h45-11h; 5= 11-12h; 6= 12-16h; 7= 16-17h30; 8= 17h30-19h: 9= 19-20h30; 10=20h30-22h; 11= 22-0h; 12= 0-5h)	a)
14B		Hora de toma de pequeno-almoço	Variável categórica Ordinal (1= 5-6h30; 2= 6h30-7:45; 3=7h45-9:45; 4=9h45-11h; 5= 11-12h; 6= 12-16h; 7= 16-17h30; 8= 17h30-19h: 9= 19-20h30; 10=20h30-22h; 11= 22-0h; 12= 0-5h)	a)
14C		Hora de saída de casa pela 1ª vez do dia	Variável categórica Ordinal (1= 5-6h30; 2= 6h30-7:45; 3=7h45-9:45; 4=9h45-11h; 5= 11-12h; 6= 12-16h; 7= 16-17h30; 8= 17h30-19h: 9= 19-20h30; 10=20h30-22h; 11= 22-0h; 12= 0-5h)	a)
14D		Hora de entrada de emprego	Variável categórica Ordinal (1= 5-6h30; 2= 6h30-7:45; 3=7h45-9:45; 4=9h45-11h; 5= 11-12h; 6= 12-16h; 7= 16-17h30; 8= 17h30-19h: 9= 19-20h30; 10=20h30-22h; 11= 22-0h; 12= 0-5h)	a)
14E		Hora de almoço	Variável categórica Ordinal (1= 5-6h30; 2= 6h30-7:45; 3=7h45-9:45; 4=9h45-11h; 5= 11-12h; 6= 12-16h; 7= 16-17h30; 8= 17h30-19h: 9= 19-20h30; 10=20h30-22h; 11= 22-0h; 12= 0-5h)	a)
14F		Hora de saída do emprego	Variável categórica Ordinal (1= 5-6h30; 2= 6h30-7:45; 3=7h45-9:45; 4=9h45-11h; 5= 11-12h; 6= 12-16h; 7= 16-17h30; 8= 17h30-19h: 9= 19-20h30; 10=20h30-22h; 11= 22-0h; 12= 0-5h)	a)
14G		Hora de realização de atividade física	Variável categórica Ordinal (1= 5-6h30; 2= 6h30-7:45; 3=7h45-9:45; 4=9h45-11h; 5= 11-12h; 6= 12-16h; 7= 16-17h30; 8= 17h30-19h: 9= 19-20h30; 10=20h30-22h; 11= 22-0h; 12= 0-5h)	a)
14H		Hora em que costuma ver TV	Variável categórica Ordinal (1= 5-6h30; 2= 6h30-7:45; 3=7h45-9:45; 4=9h45-11h; 5= 11-12h; 6= 12-16h; 7= 16-17h30; 8= 17h30-19h: 9= 19-20h30; 10=20h30-22h; 11= 22-0h; 12= 0-5h)	a)

14I		Hora de ir às compras	Variável categórica Ordinal (1= 5-6h30; 2= 6h30-7:45; 3=7h45-9:45; 4=9h45-11h; 5= 11-12h; 6= 12-16h; 7= 16-17h30; 8= 17h30-19h: 9= 19-20h30; 10=20h30-22h; 11= 22-0h; 12= 0-5h)	a)
14J		Hora de jantar	Variável categórica Ordinal (1= 5-6h30; 2= 6h30-7:45; 3=7h45-9:45; 4=9h45-11h; 5= 11-12h; 6= 12-16h; 7= 16-17h30; 8= 17h30-19h: 9= 19-20h30; 10=20h30-22h; 11= 22-0h; 12= 0-5h)	a)
14K		Hora de deitar	Variável categórica Ordinal (1= 5-6h30; 2= 6h30-7:45; 3=7h45-9:45; 4=9h45-11h; 5= 11-12h; 6= 12-16h; 7= 16-17h30; 8= 17h30-19h: 9= 19-20h30; 10=20h30-22h; 11= 22-0h; 12= 0-5h)	a)
14L		Hora de adormecer	Variável categórica Ordinal (1= 5-6h30; 2= 6h30-7:45; 3=7h45-9:45; 4=9h45-11h; 5= 11-12h; 6= 12-16h; 7= 16-17h30; 8= 17h30-19h: 9= 19-20h30; 10=20h30-22h; 11= 22-0h; 12= 0-5h)	a)
14M		Hora em que acorda durante a noite	Variável categórica Ordinal (1= 5-6h30; 2= 6h30-7:45; 3=7h45-9:45; 4=9h45-11h; 5= 11-12h; 6= 12-16h; 7= 16-17h30; 8= 17h30-19h: 9= 19-20h30; 10=20h30-22h; 11= 22-0h; 12= 0-5h)	a)
14N		Hora de toma do tamoxifeno indicada pelo médico	Variável categórica Ordinal (1= 5-6h30; 2= 6h30-7:45; 3=7h45-9:45; 4=9h45-11h; 5= 11-12h; 6= 12-16h; 7= 16-17h30; 8= 17h30-19h: 9= 19-20h30; 10=20h30-22h; 11= 22-0h; 12= 0-5h)	a); c)
14O		Hora de toma do tamoxifeno realizada	Variável categórica Ordinal (1= 5-6h30; 2= 6h30-7:45; 3=7h45-9:45; 4=9h45-11h; 5= 11-12h; 6= 12-16h; 7= 16-17h30; 8= 17h30-19h: 9= 19-20h30; 10=20h30-22h; 11= 22-0h; 12= 0-5h)	a); c)
Porque_hora		Justificação da hora de toma do tamoxifeno realizada	Variável categórica Ordinal (1= Sinto-me melhor; 2= Só consigo tomar a essa hora; 3= Indicação médica)	c)
Tempo_tamoxifeno		Período de toma do tamoxifeno (Anos)	Variável escalar	b)
Efeitos_secundarios		Perceção de efeitos secundários	Variável categórica Ordinal (0= Não 1=Efeito secundário Percecionado; 2= Alteração de Peso;)	a)
Valor_Medicamento		Valorização do medicamento	Variável categórica ordinal (1=1 a 5=5)	a); b)

Tabela 2- Descrição das variáveis utilizadas para conhecer o impacto dos cronotipo na percepção da efetividade terapêutica.

Relativamente à análise estatística, e somente por questão de organização de ideias, apresenta-se a mesma descrita por objetivo específico, podendo-se antecipadamente salientar que todas as análises estatísticas referidas foram desenvolvidas com recurso a SPSS® versão 25, tendo-se considerado um nível de significância de 95%.

Neste sentido:

- a) Conhecer a valorização da doente face ao tratamento de acordo com o seu estilo de vida

De modo a conhecer a valorização da doente face ao tratamento de acordo com o seu estilo de vida foi realizada uma regressão logística binária<sup>[31]</sup>, utilizando-se como variável dependente (i.e., variável resposta), a valorização do medicamento e como variáveis independentes as restantes que se encontram associadas a este objetivo na Tabela 2.

Como Hosmer e Lemeshow<sup>[31]</sup> consideram que a análise estatística através de regressão logística com dados ordinais (como é o caso da variável Valor\_Medicamento) apresenta alguma complexidade em termos matemáticos, optou-se por tornar binária a variável Valor Medicamento (i.e., 0 ou 1), tendo-se considerado que as opções de resposta 1 e 2, correspondem a 0 e as restantes (3, 4 e 5) correspondem a 1.

Com o fim último de desenvolver a já referida regressão logística binária, recorreu-se ao desenvolvimento de uma regressão logística univariada para cada variável em estudo para este objetivo, permitindo assim analisar o efeito dessa mesma variável de modo independente na variável resposta, conforme sugerem Hosmer e Lemeshow.<sup>[31]</sup>

As variáveis que se mostraram estatisticamente significativas na respetiva regressão logística univariada foram colocadas como variáveis independentes na regressão logística binária, tendo-se recorrido ao método de *Backward: Wald*<sup>[32]</sup> para o desenvolvimento do modelo logístico final reduzido, i.e., aquele que somente apresenta as variáveis independentes com significância estatística.

Não obstante o nível de significância escolhido, foram consideradas como variáveis significativas aquelas que, mesmo que apresentem um valor-p superior a 0,05, se mostrassem de relevante importância para o modelo, tendo por base a literatura revista, indo assim ao encontro do pensamento de Sterne e Smith.<sup>[33]</sup>

O modelo final reduzido foi validado com recurso à técnica de *bootstrapping* com 1 000 iterações, como sugere Efron e Tibshirani<sup>[34]</sup> tendo-se verificado o seu poder discriminativo através do cálculo da área sob a curva (AUC).<sup>[35]</sup>

Como técnica para cálculo do *cut-off*, que distingue dentro do intervalo [0;1] a categoria 0 da categoria 1, recorreu-se ao cálculo da precisão preditiva máxima.<sup>[36]</sup>

Apresenta-se ainda nesta secção, de forma breve, a expressão matemática que permite calcular a probabilidade ( $\pi(x)$ ) para um determinado caso genérico quando se desenvolve uma regressão logística binária:<sup>[31]</sup>

$$\pi(x) = \frac{e^{g(x)}}{1 + e^{g(x)}}$$

Onde  $g(x)$  corresponde a:



$$g(\mathbf{x}) = \ln\left(\frac{\pi(\mathbf{x})}{1 - \pi(\mathbf{x})}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p$$

Sendo  $\beta_i$  os coeficientes calculados computacionalmente, i.e., os pesos, para cada variável  $x_i$ .

- b) Inferir da associação entre a duração do tratamento com a percepção do seu benefício

Utilizando o mesmo raciocínio no que respeita ao modelo logístico binário, foi regredida a variável Valor\_Medicamento transformada em variável binária (cf. alínea a)) pela variável Tempo\_tamoxifeno.

- c) Relacionar o cronotipo pessoal com o horário de toma de Tamoxifeno

Com o objetivo de relacionar o cronotipo pessoal com o horário de toma do Tamoxifeno foi construída uma tabela que permitia cruzar o número de mulheres que toma Tamoxifeno num determinado período de tempo (cf. variável 14O) com o seu cronotipo.

Foi verificada a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os 3 grupos de mulheres (mulheres com cronotipo matinal, mulheres com cronotipo intermédio ou mulheres com cronotipo noturno) e as respetivas horas de toma através do Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis<sup>[37]</sup>, tendo-se definido as seguintes hipóteses:

$H_0$ : Não existem diferenças estatisticamente significativas na hora de toma do Tamoxifeno entre os grupos de mulheres

$H_1$ : Existem diferenças estatisticamente significativas na hora de toma do Tamoxifeno entre os grupos de mulheres

## Resultados

No presente Capítulo são apresentados os resultados tendo em conta as assunções metodológicas definidas anteriormente. Apresentam-se, em primeiro lugar, alguns resultados que não foram perspetivados nos objetivos, mas foram, ainda assim, obtidos.

Das 98 entrevistas realizadas foi obtida uma média de idades de 58,5 anos, uma mediana de 55,5 anos e da questão da valorização do medicamento apresentada no questionário, na qual é pedido um valor de 1 a 5, foi obtida uma média de valorização de 3,9. No caso das mulheres que escolheram não responder ao questionário por questões de tempo, apesar de não ter sido registado, há a noção de que terão sido cerca 20 mulheres, 5 em cada mês.

Excluindo estes resultados, os restantes foram divididos por objetivo específico deste trabalho, permitindo uma leitura mais fácil.

- a) Conhecer a valorização da doente face ao tratamento de acordo com o seu estilo de vida

A Tabela 3 apresenta o valor-p resultante das várias regressões logísticas univariadas desenvolvidas com o intuito de se selecionarem as variáveis com poder explicativo no que se refere à valorização da doente face ao tratamento.

Variável	Valor-p
Idade	0,523
Nível de Escolaridade	0,999
Estado Civil	0,262
Horas_Levantar	0,491
Sentir_manhã	0,022
Hora_dormir	0,215
Hora_ativa	0,726
Opinioao_Cronotipo	0,064
Cronotipo	0,066
Número de Filhos	0,574
Menopausa	0,926
Empregada	0,800
Trabalho afeta a saúde	0,963
Fumar	0,365
Beber	0,739
Problemas em dormir	0,394
Efeitos Secundários	0,035

Tabela 3 – Probabilidade de significância correspondente a cada variável.

É assim possível salientar que as variáveis que, por si só, apresentam poder explicativo são: Cronotipo (i.e., valores-p= 0,066), Sentir\_manhã (i.e., valores-p= 0,022) e Efeitos\_secundarios (i.e., valores-p= 0,035).

Assim, evidencia-se com a Tabela 4 o modelo reduzido resultante de uma regressão logística binária multivariada com as variáveis Sentir\_manhã e Efeitos\_secundarios, salientando-se que no modelo reduzido a variável Cronotipo não se apresentava significativa.

Variável	Coeficiente ( $\beta$ )	Valor-p
Efeitos_secundarios(1)	-2,027	0,071
Efeitos_secundarios(2)	-2,869	0,026
Sentir_manhã(1)	0,849	0,312
Sentir_manhã(2)	2,313	0,064
Sentir_manhã(3)	2,599	0,035
Constante	2,441	0,032

Tabela 4 – Resultados de uma regressão logística binária multivariada com as variáveis Sentir\_manhã e Efeitos\_secundarios (modelo reduzido).

A Tabela 4 mostra que quando uma mulher sente qualquer tipo de efeito secundário a percepção do valor do medicamento baixa (valores—p =0,026 e 0,071).

Pode observar-se ainda que o decréscimo na percepção do efeito do tratamento tem um maior peso quando se está perante um aumento de peso, levando este a uma redução da percepção de eficácia do tratamento em 0,84 vezes a mais, quando comparado com outras mulheres que sentem outros efeitos secundários.

Relativamente à sensação matinal após acordar, a Tabela 4 espelha que caso a mulher acorde Algo Revigorada ou Muito Revigorada, tal contribuiu para um aumento na percepção de eficácia do medicamento (valor-p=0,064 e 0,035, respetivamente), não se encontrando tal quando a mulher acorda Muito Cansada (valor-p=0,312).

A validação através de *bootstrapping* com 1 000 iterações não relevou para qualquer alteração nas variáveis, mantendo-se as mesmas significativas, tendo-se obtido um valor da área sob a curva de 0,804 (valor-p: 0,001), permitindo-se assim salientar que o modelo tem poder discriminativo e encontra-se validado.

- b) Inferir da associação entre a duração do tratamento com a percepção do seu benefício

Com vista a inferir da associação entre a duração de tratamento e a percepção do seu benefício, apresenta-se na Tabela 5 os resultados da modelação realizada.

Variável	Coeficiente ( $\beta$ )	Valor-p
Tempo_tamoxifeno	0,047	0,730
Constante	1,816	<0,001

Tabela 5 – Probabilidade de significância entre a duração de tratamento e a percepção do seu benefício.

Através da análise da Tabela 5 é possível salientar que a variável Tempo\_tamoxifeno não se apresenta com potencial explicativo para a percepção do seu benefício (valor-p = 0,730).

c) Relacionar o cronotipo pessoal com o horário de toma de Tamoxifeno

Apresenta-se na Tabela 6 a distribuição da hora de toma do tamoxifeno por cronotipo de cada mulher.

Hora de toma	Cronotipo					
	Matinal		Intermédio		Noturna	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
5h-6h30	1	3,03	0	0,00	0	0,00
6h30-7h45	2	6,06	1	2,04	0	0,00
7h45-9h45	5	15,15	7	14,29	0	0,00
9h45-11h	1	3,03	1	2,04	1	10,00
11h-12h	0	0,00	1	2,04	0	0,00
12h-16h	2	6,06	3	6,12	1	10,00
16h-17h30	0	0,00	0	0,00	0	0,00
17h30-19h	1	3,03	0	0,00	0	0,00
19h-20h30	6	18,18	12	24,49	3	30,00
20h30-22h	11	33,33	12	24,49	1	10,00
22h-0h	3	9,09	12	24,49	2	20,00
0h-5h	1	3,03	0	0,00	2	20,00

Tabela 6 – Frequências de hora de toma por cronotipo.

Através da leitura da Tabela 6 é possível salientar que um terço das mulheres com Cronotipo matinal tomam habitualmente o Tamoxifeno entre as 20:30h e as 22h, sendo este também o período horário com maior peso para mulheres classificadas com o cronotipo intermédio (24,49%).

Quanto às mulheres com o cronotipo noturno, verifica-se que o grupo horário de toma mais comum é aquele que se compreende entre as 19h e as 20:30h.

Em qualquer um dos cronotipos é visível que existe uma maior frequência de toma junto à hora de jantar, não obstante se salientar, quer para as mulheres com cronotipo matinal, quer para mulheres com cronotipo intermédio tomas associadas ao pequeno-almoço com alguma expressão (15,15% e 14,29%, respetivamente).

Com vista a se analisar a existência de eventuais diferenças estatisticamente significativas entre estes três grupos foi definido na Metodologia que se realizaria o Teste de Kruskal-Wallis.

Verificou-se com a realização deste teste que o valor-p associado era de 0,287, não se relevando, então, quaisquer diferenças estatisticamente significativas.

### **Discussão**

Neste estudo, de modo a cumprir o objetivo principal em contribuir para o estudo de cronotipos e percepção de efetividade terapêutica, 3 objetivos específicos foram definidos.

No primeiro objetivo específico, conhecer a valorização da doente face ao tratamento de acordo com o seu estilo de vida, foi analisada a relação entre um conjunto de variáveis e a variável Valor\_Medicamento (valorização feita ao medicamento pela mulher). Esta análise revelou a existência de uma relação entre as variáveis Sentir\_manhã, Efeitos\_Secundarios e Chronotype e a variável Valor\_Medicamento com um nível de significância de 95%.

A análise entre as variáveis Valor\_Medicamento e Sentir\_manhã mostrou que uma mulher que se sente revigorada após uma noite de sono tende a avaliar melhor o Tamoxifeno em termos de apreciação do que quando acorda cansada. Para a análise de efeitos secundários, a classificação do Tamoxifeno por uma mulher tende a piorar quando esta percebe a existência de efeitos secundários, especialmente quando estes efeitos secundários incluem ganho de peso, a classificação é ainda pior.

Apesar de ser dada informação dos efeitos secundários do Tamoxifeno quando a mulher recebe o medicamento, tal parece não alterar a percepção da mulher de que estes efeitos são indesejados mas possíveis de ocorrer, o ganho de peso parece ser um caso especial em termos de importância dada pela mulher aos efeitos secundários, pois altera a valorização mais do que outros efeitos secundários. A ocorrência de efeitos secundários e perturbação da imagem corporal são factores negativamente associados com a satisfação de vida, por outro lado, felicidade e otimismo estão positivamente correlacionados com satisfação de vida.<sup>[23]</sup> Assim sendo, estes resultados parecem mostrar uma relação direta entre a valorização do medicamento e a satisfação de vida da mulher a realizar tratamento, o que em si, possibilita uma maior resistência ao sofrimento e melhor adaptação à doença

Os períodos de sono interrompidos geralmente são concomitantes à fadiga associada a doença, e afetam todos os aspetos da vida dos doentes com cancro. As

interrupções nos ciclos sono-vigília são importantes porque podem estar associadas à fadiga física, emocional e cognitiva. Os nossos resultados mostram uma clara diferença na apreciação do Tamoxifeno em relação ao nível de fadiga que uma mulher sentiu após acordar, indo ao encontro com o que foi estudado por E. Waters.<sup>[38-39]</sup>

Relativamente ao objetivo b) inferir da associação entre a duração do tratamento com a perceção do seu benefício, a relação não foi estabelecida, todavia, na nossa pesquisa bibliográfica, não foi encontrado algum exemplo desta relação ter sido testada previamente.

Os nossos resultados relativamente à relação entre o cronotipos e a hora de toma mostraram que geralmente a mulher tende a tomar o Tamoxifeno na hora do jantar, independentemente do cronotipos, embora seja importante realçar que tanto para mulheres com cronotipos matinal como para mulheres com cronotipos intermediário está associado com alguma expressão a toma ao pequeno-almoço (15,15% e 14,29%, respetivamente). Para o cronotipos noturno, houve um caso antes e depois do meio-dia, com as demais mulheres tomando Tamoxifeno após as 19h. Análises posteriores também verificaram que o valor-p associado foi de 0,287, não mostrando diferenças estatisticamente significativas entre os três cronotipos.

Apesar do questionário MEQ e rMEQ serem métodos validados de medição de cronotipos, no presente estudo não foi possível aplicar diferentes métodos de medição para confirmar o cronotipo medido. Plataformas eletrónicas de saúde como o PiCADO poderiam ser utilizadas neste género de situações para complementar as respostas recolhidas através do questionário. As informações de actividade, temperatura e posição, recolhidas pelo PiCADO<sup>[26]</sup>, não só confirmariam o cronotipo medido pelo rMEQ como também a hora de acordar e adormecer dita pela respondente do questionário e atividade física realizada pela doente, mas que a própria não vê como tal.<sup>[40]</sup>

Embora desconhecido para a pessoa comum, um cronotipo diz muito sobre como nosso corpo reage a fatores externos ao corpo, como nossa rotina diária de agendamento, e a fatores internos, como quando e quanto dormimos, quando nos sentimos mais produtivos ou mesmo como o nosso corpo reage a certas doenças.

## **Conclusão**

Neste estudo foram examinadas as respostas de 92 mulheres a tomar Tamoxifeno no tratamento de cancro da mama no Hospital São Francisco Xavier, pertencente ao

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E. a um questionário construído especificamente para o âmbito deste estudo e a usar nos Serviços Farmacêuticos do hospital acima mencionado.

Os nossos resultados indicam uma associação entre fadiga física, efeitos secundários percebidos ao medicamento Tamoxifeno e a apreciação do medicamento pela mulher. Estes são mostrados por valores de apreciação como piores, dados quando a mulher acorda cansada e que percebem efeitos secundários, especialmente se nestes se incluir ganho de peso. Estes fatores realçados pelo inquérito estão diretamente relacionados com a satisfação de vida e de acordo com a literatura atual não deverá ser desprezado o período de tratamento. No entanto, não foi encontrada relação entre há quanto tempo uma mulher está a tomar Tamoxifeno e a sua apreciação dele.

Finalmente, ao tentar relacionar o cronotipo de uma mulher com o horário escolhido para tomar Tamoxifeno, observamos que a maioria das mulheres, independentemente do cronotipo, optou por tomar o tamoxifeno na hora do jantar, com as mulheres de cronotipo matinal ou intermédio também a mostrar algumas tomas de Tamoxifeno associadas ao pequeno-almoço.

### **Perspetivas Futuras**

As entrevistas foram realizadas num só hospital, e num período de 4 meses, assim sendo estes resultados poderão ter utilidade dentro do CHLO mas deverão ser ampliados de modo a haver uma representação nacional. A continuar este estudo este deverá ser um objetivo a enquadrar.

Outro ponto a salientar é que apesar do questionário rMEQ ser um método validado de medição de cronotipos, no presente estudo não foi possível aplicar outros métodos de medição para confirmar o cronotipo medido. Para esta situação, plataformas eletrónicas de saúde como o PiCADO poderiam ser utilizadas, pois os dados medidos não só complementaríamos o questionário como também confirmariam as respostas dadas a este.

### **Bibliografia**

1. Refinetti R. Circadian Physiology. Taylor & Francis Group. 2006; 2nd ed: 3-11.

2. Tognini P, Thaïss C, Elinav E, Sassine-Corsi P. Circadian Coordination of Antimicrobial Responses. *Cell Host & Microbe*, 2017; 22: 185-192.  
doi: 10.1016/j.chom.2017.07.007
  
3. Sack R, Auckley D, Auger R, Carskadon M, Wright K, Vitiello M, *et al.* Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part I, Basic Principles, Shift Work and Jet Lag Disorders. *SLEEP* 2007; 30: 1460-1483.  
doi: 10.1093/sleep/30.11.1460
  
4. Tienoven T, Minnen J, Daniels S, Weenas D, Raaijmakers A, Glorieux I. Calculating the Social Rhythm Metric (SRM) and Examining Its Use in Interpersonal Social Rhythm Therapy (IPSRT) in a Healthy Population Study. *Behav. Sci.* 2014; 4: 265–277.  
doi:10.3390/bs4030265
  
5. Mormont M, Levi F. Cancer Chronotherapy: Principles, Applications, and Perspectives. *Cancer*, 2003; 97: 155-69.  
doi: 10.1002/cncr.11040
  
6. Fabbian F, Zucchi B, Giorgi A, Tiseo R, Boari B, Salmi R, *et al.* Chronotype, gender and general health. *Chronobiology International*, 2016; 33: 863-882.  
doi: 10.1080/07420528.2016.1176927
  
7. Silva R, Zeitoune R, Beck C, Martino M, Prestes F, Loro M. Chronotype and work shift in nursing workers of university hospitals. *Rev Bras Enferm.* 2017; 70:958-64.  
doi: 10.1590/0034-7167-2016-0542
  
8. Prat G. & Adan A. Influence of Circadian Typology on Drug Consumption, Hazardous Alcohol use, and Hangover Symptoms. *Chronobiology International*, 2011; 28: 248– 257.  
doi: 10.3109/07420528.2011.553018
  
9. Lee K, Jung D, Hwang H, Kim W, Lee J, Kim T, *et al.* Late chronotypes are associated with neoadjuvant chemotherapy-induced nausea and vomiting in women with breast cancer. *Chronobiology International*. 2017; 34: 480-491.  
doi: 10.1080/07420528.2017.1295978
  
10. Loureiro F, Garcia-Marques T. Morning or Evening person? Which type are you? Self-assessment of chronotype. *Personality and Individual Differences*. 2015; 86: 168–171  
doi: 10.1016/j.paid.2015.06.022
  
11. Cancer. World Health Organization. Geneve. [página WEB]; [citado em 7/5/19]; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.  
Disponível em: <https://www.who.int/cancer/en/>
  
12. What Is Cancer? National Cancer Institute. [página WEB]; [citado em 3/10/19];



Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>

13. Cancer. World Health Organization. Geneve. [página WEB]; [citado em 13/6/19];  
Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

14. Tang Y, Wang Y, Kiani M, Wang B. Classification, treatment strategy and associated drug resistance in breast cancer. Clin Breast Cancer. 2016; 16: 1-15.

doi: 10.1016/j.clbc.2016.05.012.

15. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, *et al.* A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. N ENGL J . 2005; 353: 2747- 2757.

**Erratum in**

N Engl J Med. Wardly, Andrew [corrected to Wardley, Andrew ].

doi: 10.1056/NEJMoa052258

16. Folheto informativo: informação para o utilizador. Infarmed. Lisboa. [página WEB]; [citado em 28/10/19];

Disponível em:

[http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=8256&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8256&tipo_doc=fi)

17. Tamoxifen. National Cancer Institute thesaurus. [página WEB]; [citado em 13/6/19]; Disponível em:  
[https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI\\_Thesaurus&ns=NCI\\_Thesaurus&code=C62078](https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=NCI_Thesaurus&code=C62078)

18. Lagerspetz, O. Studying Perception. Philosophy. 2008. 83: 193 – 211

doi: 10.1017/S0031819108000466

19. Say Şahin Deniz, Özlem Özer & Cuma Songur. Effect of Health Literacy on Health Perception: An Application in Individuals at Age 65 and Older. Soc Work in Public. 2018; 33: 85-95.

doi: 10.1080/19371918.2017.1409680

20. Pinto S, Berenguer S, Martins J. Cancer, Health Literacy, and Happiness: Perspectives from Patients under Chemotherapy. Nursing Research and Practice. 2013; 3: 1-8.

doi: /10.1155/2013/291767

21. Veenhoven, R. Healthy happiness: effects of happiness on physical health and the consequences for preventive health care. J Happiness Stud. 2008: 9:449–469

- doi: 10.1007/s10902-006-9042-1
22. Veenhoven, R. Greater Happiness for a Greater Number: Did the Promise of Enlightenment Come True? *Soc Indic Res.* 2017; 130: 9-25.  
doi: 10.1007/s11205-015-1128-x
23. Fonseca S, Lencastre L, Guerra M. Life Satisfaction in Women With Breast Cancer. *Paidéia.* 2014; 24: 295-303.  
doi: 10.1590/1982-43272459201403
24. Russo S, Cinausero M, Gerratana L, Bozza C, Iacono D, Briol P. *et al.* Factors affecting patient's perception of anticancer treatments side-effects: an observational study, *Expert Opin. Drug Saf.* 2014; 13: 139-150.  
doi: 10.1517/14740338.2013.830710
25. Barbour, S. Management of Patients With Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *J Adv Pract Oncol.* 2017; 8: 303–308.  
doi: <https://doi.org/10.6004/jadpro.2017.8.3.15>
26. Komarzynski S, Huang Qi, Innomiato P, Maurice M, Arbaud A, Beau J, *et al.* Relevance of a Mobile Internet Platform for Capturing Inter- and Intrasubject Variabilities in Circadian Coordination During Daily Routine: Pilot Study. *J Med Internet Res.* 2018; 20: 1-18.  
doi: 10.2196/jmir.9779
27. Celentano D, Szklo M, Gordis Epidemiology. Saunders. 2019: 6. 1-434
28. Ferzoco R. Ruddy R, The Epidemiology of Male Breast Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2016; 18:1.  
  
doi: 10.1007/s11912-015-0487-4
29. Edwards P., Questionnaires in clinical trials: guidelines for optimal design and administration. *Trials.* 2010; 11: 1-8.  
doi: 10.1186/1745-6215-11-2
30. Boyton P. Greenhalgh T, Hands-on guide to questionnaire research - Selecting, designing, and developing your questionnaire. *BMJ.* 2004; 328:1312– 5.  
doi: 10.1136/bmj.328.7451.1312

31. Hosmer D, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. Wiley Series in Probability & Statistics. 2000; 2nd ed: 1-397.
32. Marill & T, Green D, On the effectiveness of receptor in recognition systems. IEEE Transactions on Information Theory. 1963; 9: 12-17.  
  
doi: 10.1109/TIT.1963.1057810
33. Sterne J, Smith G. Sifting the evidence—what’s wrong with significance tests? BMJ. 2001; 322: 226–231.  
  
doi: 10.1136/bmj.322.7280.226
34. Efron B, Tibshirani R. An introduction to Bootstrap. CHAPMAN & HALL/CRC. 1994; Monographs on Statistics and Applied Probability 57: 1-456.
35. Swets, J. Measuring the Accuracy of Diagnostic System. Science, 1988; 240: 1285-1293.  
  
doi: 10.1126/science.3287615
36. Duncan A. Buell. Binary Quadratic Forms: Classical Theory and Modern Computations. Springer-Verlag. 1989: 1st ed: 1-248.  
  
doi: 10.1007/978-1-4612-4542-1
37. Daniel W. & Cross C, BIOSTATISTICS – A Foundation for Analysis in the Health Sciences. JohnWiley & Sons. 1929; 1: 1-958
38. Horng-Shiuann Wu *et al.* Fatigue and Disrupted Sleep-Wake Patterns in Patients With Cancer: A Shared Mechanism. CJON. 2012; 16: e56-64  
  
doi: 10.1188/12.CJON.E56-E68
39. Waters E. *et al.* Side Effect Perceptions and Their Impact on Treatment Decisions in Women. Med Decis Making. 2017; 37: 193–203.  
  
doi: 10.1177/0272989X16650664

40. Komarzynski S, Bolborea M, Huang Q, Finkenstädt B, Lévi F. Predictability of individual circadian phase during daily routine for medical applications of circadian clocks. *JCI Insight*. 2019; 4: 1–13.

1. Qual é a sua idade? \_\_\_\_\_
2. Nível de escolaridade? \_\_\_\_\_
3. Estado civil? \_\_\_\_\_
4. Tabela nº 1: Identificação de cronotipo.

rMEQ- Questão	Opção 1	Opção 2	Opção 3	Opção 4	Opção 5
A que horas se levantaria se fosse livre para planear o seu dia?	5 – 6:30h	6:30 – 7:45h	7:45 – 9:45h	9:45 – 11h	11 – 12h
De manhã, após acordar, como se sente?	Muito cansada	Algo cansada	Algo revigorada	Muito revigorada	—
De noite, a que hora se sente cansada e, assim, decide ir dormir?	20 – 21h	21– 22:15h	22:15 – 0:45h	0:45 – 2h	2 – 3h
A que hora do dia se costuma sentir mais ativa	5 – 8h	8 – 10h	10 – 17h	17 – 22h	22 – 5h
Das seguintes opções, qual usaria para se autodescrever?	Matinal	Preferencialmente Matinal	Preferencialmente Noturna	Noturna	—

5. Se já esteve grávida, em que idades foi? \_\_\_\_\_ Quantos filhos tem? \_\_\_\_\_
6. Durante quanto tempo amamentou em cada gravidez? \_\_\_\_\_ meses
7. Que idade tinha quando teve a primeira menstruação? \_\_\_\_\_ anos
8. Já iniciou a menopausa? Não ☐ Sim ☐ Em que idade ocorreu \_\_\_\_\_
9. Está empregada? Não ☐ Sim: Por conta própria ☐ Por conta de outrem ☐
- 9.1. Há quantos meses não está? \_\_\_\_\_ Porque: Reforma ☐ Baixa ☐ Outra: \_\_\_\_\_
10. Acha possível que o seu trabalho afete a sua saúde?
 

Não afeta ☐
Afeta de modo positivo ☐
Afeta de modo negativo ☐
11. Fuma? Não ☐ Sim: Sozinha ☐ Cigarros / dia: fds: \_\_\_\_\_ smnl: \_\_\_\_\_  
Acompanhada ☐
12. Bebe? Não ☐ Sim: Sozinha ☐ Ocasional/: tipo de bebida: \_\_\_\_\_ quantidade: \_\_\_\_\_  
Acompanhada ☐ Regular/: tipo de bebida: \_\_\_\_\_ quantidade: \_\_\_\_\_
13. Tem problemas em dormir? Não ☐ Sim ☐ Sim, devido à doença ☐  
Sim, Ocasionalmente ☐

14. Tabela nº 2: Horário pessoal – Preencha a tabela indicando a hora em que cada atividade aconteceu (**smnl**- dias da semana; **fds**- Fim-de-semana).

Atividade			5-6:30h	6:30-7:45h	7:45-9:45	9:45-11h	11-12h	12-16h	16-17:30h	17:30-19h	19-20:30h	20:30-22h	22-0h	0-5h
a	Levantar	smnl												
		fds												
b	Peq-almoço	smnl												
		fds												
c	Saída de casa	_____												
d	Entrada no emprego	smnl												
		fds												
e	Almoço	smnl												
		fds												
f	Saída do emprego	smnl												
		fds												
g	Atividade física	smnl												
		fds												
h	TV	smnl												
		fds												
i	Outra Atividade	smnl												
		fds												
j	Jantar	smnl												
		fds												
k	Deitar	smnl												
		fds												
l	Adormecer	smnl												
		fds												
m	Acordar durante a noite													
n	Hora de toma de Tamoxifeno indicada pelo médico	smnl												
		fds												
o	A que hora é que toma	smnl												
		fds												

15. Porque toma a essa hora?      Sinto-me melhor ☐      Só consigo tomar a essa hora ☐      Indicação médica ☐

16. Há quanto tempo toma o Tamoxifeno? \_\_\_\_\_

17. Em algum momento existiram efeitos secundários?      Não ☐      Sim: Quais? \_\_\_\_\_

18. De 1 a 5, sendo 1 não valorizo e 5 acho muito importante, que valor daria ao medicamento? \_\_\_\_\_